

ÚJ KUTATÁSI TRENDK A GASZTROENTEROLÓGIÁBAN A PANCREATITIS KUTATÁSA HÁTTÉRBE SZORUL

Ph.D. Tézis

Szentesi Andrea



Szegedi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika
Pécsi Tudományegyetem, Transzlációs Medicina Intézet

2017

ÚJ KUTATÁSI TRENDK A GASZTROENTEROLÓGIÁBAN A PANCREATITIS KUTATÁSA HÁTTÉRBE SZORUL

Ph.D. Tézis

Szentesi Andrea

Témavezetők:

Prof. Dr. Hegyi Péter

Szegedi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika
MTA-SZTE Lendület Gasztroenterológiai Multidiszciplináris Kutatócsoport
Pécsi Tudományegyetem, Transzlációs Medicina Intézet

Dr. Vincze Áron

Pécsi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika

Szeged

2017

A tézis tárgyához kapcsolódó közlemények:

I) Andrea Szentesi, Emese Tóth, Emese Bálint, Júlia Fanczal, Tamara Madácsy, Dorottya Laczkó, Imre Ignáth, Anita Balázs, Petra Pallagi, József Maléth, Zoltán Rakonczay Jr, Balázs Kui, Dóra Illés, Katalin Márta, Ágnes Blaskó, Alexandra Demcsák, Andrea Párniczky, Gabriella Pár, Szilárd Gódi, Dóra Mosztbacher, Ákos Szücs, Adrienn Halász, Ferenc Izbéki, Nelli Farkas, Péter Hegyi

ANALYSIS OF RESEARCH ACTIVITY IN GASTROENTEROLOGY: PANCREATITIS IS IN REAL DANGER

PLOS One 2016 Oct 24;11(10):e0165244. **IF: 3.057**

doi: 10.1371/journal.pone.0165244.

II.) Andrea Párniczky, Balázs Kui, **Andrea Szentesi**, Anita Balázs, Ákos Szücs, Dóra Mosztbacher, József Czimmer, Patrícia Sarlós, Judit Bajor, Szilárd Gódi, Áron Vincze, Anita Illés, Imre Szabó, Gabriella Pár, Tamás Takács, László Czakó, Zoltán Szepes, Zoltán Rakonczay, Ferenc Izbéki, Judit Gervain, Adrienn Halász, János Novák, Stefan Crai, István Hritz, Csaba Góg, János Sümegi, Petra Golovics, Márta Varga, Barnabás Bod, József Hamvas, Mónika Varga-Müller, Zsuzsanna Papp, Miklós Sahin-Tóth and Péter Hegyi

PROSPECTIVE, MULTICENTRE, NATIONWIDE CLINICAL DATA FROM 600 CASES OF ACUTE PANCREATITIS

PLOS One 2016 Oct 31;11(10):e0165309. **IF: 3.057**

doi: 10.1371/journal.pone.0165309.

III.) Gábor Lakatos, Anita Balázs, Balázs Kui, Szilárd Gódi, Ákos Szücs, **Andrea Szentesi**, Zsolt Szentkereszty, Richárd Szmola, Dezső Kelemen, Róbert Papp, Áron Vincze, József Czimmer, Gabriella Pár, Judit Bajor, Imre Szabó, Ferenc Izbéki, Adrienn Halász, László Leindler, Gyula Farkas Jr, Tamás Takács, László Czakó, Zoltán Szepes, Péter Hegyi, Zsuzsanna Kahán

PANCREATIC CANCER: MULTICENTER PROSPECTIVE DATA COLLECTION AND ANALYSIS BY THE HUNGARIAN PANCREATIC STUDY GROUP

Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases 2016 Jun;25(2):219-25. **IF: 1.891**

doi: 10.15403/jgld.2014.1121.252.pcr.

IV.) Andrea Párniczky, Eszter Hegyi, Anna Zsófia Tóth, Ákos Szücs, **Andrea Szentesi**, Áron Vincze, Ferenc Izbéki, Balázs Csaba Németh, Péter Hegyi, Miklós Sahin-Tóth

GENETIC ANALYSIS OF HUMAN ELASTASES CELA3A AND CELA3B TO ASSESS THE ROLE OF COMPLEX FORMATION BETWEEN PROELASTASES AND PROCARBOXYPEPTIDASES IN CHRONIC PANCREATITIS

International Journal of Molecular Sciences 2016 Dec 20;17(12). **IF 3,257**

doi: 10.3390/ijms17122148.

V.) Ákos Szücs, Tamás Marjai, **Andrea Szentesi**, Tamás Takács, László Czakó, Zoltán Szepes, Balázs Csaba Németh, Áron Vincze, Szilárd Gódi, Gabriella Pár, Imre Szabó, Patrícia Sarlós, Anita Illés, Ferenc Izbéki, Judit Gervain, Adrienn Halász, Andrea Párniczky, Gyula Farkas, László Leindler, Dezső Kelemen, Róbert Papp, Richárd Szmola, Márta Varga, József Hamvas, János Novák, Barnabás Bod, Péter Hegyi

CHRONIC PANCREATITIS. MULTICENTRE PROSPECTIVE DATA COLLECTION AND ANALYSIS BY THE HUNGARIAN PANCREATIC STUDY GROUP

PLOS One (közlésre elfogadva: PONE-D-16-30039R1) **IF: 3.057**

Közlemények száma: 5 (1 első szerzős)

Összesített impakt faktor: 14.319

RÖVIDÍTÉSEK

AP: akut pancreatitis

CP: chronic pancreatitis (krónikus pancreatitis)

C-P: clinical pancreatitis (klinikai pancreatitis kutatás)

C-PC: clinical pancreatic cancer (klinikai pancreas rák kutatás)

E-P: experimental pancreatitis (pancreatitis alapkutatás)

E-PC: experimental pancreatic cancer (pancreas rák alapkutatás)

GI: gasztrointesztinális

IBD: inflammatory bowel disease (gyulladásos bélbetegségek)

IBS: irritable bowel disease (irritábilis bél szindróma)

IF: impakt faktor

PC: pancreas cancer (pancreas rák)

K+F: kutatás és fejlesztés

KUTATÁSI TRENDEK A GASZTROENTEROLÓGIÁBAN

Bevezetés

A definíció szerint a kutatás és fejlesztés (K+F) olyan új termék, szolgáltatás vagy technológia létrehozásának folyamata, melynek használata és értékesítése az emberiség javát szolgálja a jövőben. Az egészséggel kapcsolatos K+F tevékenység legnagyobb szereplője és befektetője az Amerikai Egyesült Államok. A második legnagyobb befektető Kína és nagyon határozott törekvése, hogy a közeljövőben az egészséggel kapcsolatos K+F és innováció területén a legjelentősebb résztvevővé váljon. Európában Németország, Franciaország, az Egyesült Királyság, Svájc és Spanyolország fordítanak a legnagyobb összegeket az egészséggel kapcsolatos K+F területén. Az észak-európai országok kiemelkednek a kis országok közül a kutatásba és oktatásba történő nagyobb befektetési intenzitásuknak köszönhetően. Kiemelendő, hogy a közép-kelet-európai országok nagyon kevés forrással rendelkeznek az egészséggel kapcsolatos K+F területén. Az elmúlt évtizedben világszinten komoly csökkenés volt megfigyelhető a vállalati befektetésekből, melynek számos oka közül az egyik a 2008 és 2010 közötti világméretű pénzügyi válság volt, amely jelentősen befolyásolta mind a központi, mind a vállalati kutatásba irányuló befektetéseket.

Célkitűzések

I. Megérteni a jellemző kutatási trendeket a gasztroenterológia területén az elmúlt 50 év közleményei alapján és megtalálni a leginkább veszélyeztetett területeket.

II. A pankreatológiai kutatásokat és a betegellátás fejlődését elősegítő lehetőségek meghatározása és megvalósítása a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport keretein belül.

- Pancreas regiszterek és biobank létrehozása
- Bizonyítékon alapuló (EBM) irányelvek adaptálása
- Orvosok és hallgatók képzése, az irányelvek megjelentetése, bemutatása

Módszerek

1. A tudományos tevékenység elemzése a gasztroenterológia különböző területein. A tanulmány első részében a PubMed adatbázisban kerestünk a pancreas betegségek (diabetes, pancreatitis és pancreas rák), a nem daganatos gasztrointesztinális (GI) betegségek (reflux,

oesophagitis, Barrett syndroma, gastritis, gyulladásoos bélbetegségek, irritábilis bél syndroma és hepatitis) és a rosszindulatú gasztrointesztinális daganatok (gyomor-, nyelvcső-, vastagbél-, máj- és pancreas rák) témában megjelent közleményeket. Összesen 1.554.325 közleményt elemeztünk.

2. A pancreatitis és pancreas rák kutatásával kapcsolatos alapkutató és klinikai kutató közlemények részletes elemzése. Mivel a legnagyobb tevékenység csökkenés a pankreatológia területén mutatkozott, a tanulmány második részében az volt a célunk, hogy a PubMed adatbázisban az ‘experimental pancreatitis’ (E-P), ‘experimental pancreas cancer’ (E-PC), ‘pancreatitis ÉS clinical trial’ (C-P), ‘pancreas cancer ÉS clinical trial’ (C-PC) kifejezésekkel keressünk közleményeket. Összesen 14.255 közleményt elemeztünk. Minden elérhető absztraktot átnéztünk. A végső elemzésben csak azok a közlemények vettek részt, amelyek az előbbiekben részletezett eredeti pankreatológiai kutatásról szóltak (6.628). A kizárások után a részletes elemzést 1.871 E-P, 1.726 E-PC, 1.079 C-P és 1.952 C-PC közleményen végeztük el. A következő paramétereket gyűjtöttük ki a közleményekből: (1) résztvevő országok száma, (2) résztvevő országok, (3) résztvevő intézmények száma, (4) a folyóirat impakt faktora és (5) a klinikai vizsgálatok hivatalos regisztrációjának ténye (ha volt ilyen). Egy közleményt akkor soroltunk a ‘multinacionális’ kategóriába, ha ötnél több ország, és akkor a ‘multicentrikus’ csoportba, ha ötnél több centrum vett részt benne. Elvégeztük az egyes országokra vonatkozó elemzést is. Az egyes paraméterek elemzéséhez azokat a közleményeket használtuk fel, ahol az adott paraméter rendelkezésre állt.

3. Statisztikai elemzés

A kutatósi tevékenységben mutatkozó különbségek vizsgálata során az arányok konfidencia intervallumát vetettük össze. A kutatósi aktivitás változásának vizsgálatát a regressziós egyenesek meredekségeinek összehasonlításával végeztük. Egyutas Variancia Analízist (ANOVA) Dunnett-féle post hoc teszttel alkalmaztunk (nem egyenlő varianciákat feltételezve) az országok és centrumok közötti impakt faktorok összehasonlításánál. Chi-négyszet teszteket végeztünk a kapcsolatvizsgálatok során. A statisztikai elemzés IBM SPSS Statistics v 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) programmal készült. Ahol másként nem jelöltük, átlag és standard hiba (S.E.M.) formában adtuk meg az értékeket. A $p < 0,05$ esetén tekintettük az eredményt szignifikánsnak.

Eredmények

1. A pancreatitis-t érintő kutatási tevékenység csökkent a gasztroenterológia más területeihez képest. A tanulmány első felében vizsgáltuk a gasztrointesztinális traktus különböző részeit érintő kutatási tevékenységet. 1965-ben a főbb nem daganatos GI betegségek közül a kutatások 51,9%-át (CI 49,58–54,22) a hepatitis, 25,7%-át (CI 23,63–27,75) a pancreatitis, 21,7%-át (CI 19,76–23,30) a felső GI betegségek és 0,7%-át (CI 0,34–1,13) az alsó GI betegségek területén végezték. Fél évszázaddal később, 2015-ben, tizenkétszer több kutatást végeztek a nem daganatos GI betegségek témakörén belül. Az alsó GI traktust érintő kutatási tevékenység 383-szorosára emelkedett, a hepatitis témájúaké tizenegyszeresére, a felső GI traktussal kapcsolatos kutatásoké tízszeresére, míg a pancreatitis-t érintő kutatások száma mindössze ötszörösére emelkedett. 2015-ben csak a kutatások 10,7%-át (CI 10,27–11,11) végezték a pancreatitis-szel kapcsolatban. A pankreatológiai kutatások területén tapasztalt érdeklődés csökkenés együtt járt az alsó GI traktust érintő kutatások növekedésével, feltételezhetően a gyulladásos bélbetegségek (IBD) és az irritábilis bél syndroma (IBS) kutatás növekedésének köszönhetően.

2. A pancreas rákkal kapcsolatos kutatások aránya enyhén nőtt más gasztrointesztinális rákokhoz viszonyítva.

1965-ben a főbb rosszindulatú GI megbetegedések közül a következő arányban végezték a kutatásokat: májrák: 33,9% (CI 31,89–35,93); gyomorrák: 29,1% (CI 27,18–31,04); vastagbél daganat: 14,6% (CI 13,05–16,05); pancreas rák: 11,9% (CI 10,55–13,29); és nyelőcső daganat: 10,5% (CI 9,20–11,80). Ötven évvel később, 2015-ben, ugyanúgy tizenkétszer több kutatást végeztek a rosszindulatú GI betegségek témakörében, mint a nem rosszindulatú GI megbetegedéseknél. Míg a májrák és a nyelőcső daganat kutatás aránya nem változott, jelentős csökkenést lehetett megfigyelni a gyomorrák (29,1%-ról 20,2%-ra) kutatásában, a legnagyobb növekedést pedig a pancreas rák kutatási tevékenysége mutatta.

3. A pancreatitis-t érintő kutatási tevékenység más főbb pancreas megbetegedések kutatásához képest is csökkent. Mivel a legnagyobb csökkenést a GI kutatási érdeklődésben a pancreatitis területe mutatta, elemzésünket a pancreas betegségek kutatási tevékenységével folytattuk. Összehasonlítottuk a diabetes, pancreatitis és pancreas rák kutatási tevékenységében történt változásokat. 1965-ben 71,8%-át (CI 69,99–73,51) a kutatásoknak a diabetes, 18,1% -át (CI 16,63–19,65) a pancreatitis és 10,1%-át (CI 8,93–11,29) a pancreas rák kutatásának

szentelték. Bár 50 évvel később tizennyolcszorosára emelkedett a pancreas kutatások témájában megjelent közlemények száma, a pancreatitis aránya mindössze 5%-ra (CI 4,8–5,28) csökkent. A pancreas rák kutatásának aránya a három pancreas megbetegedés kutatásán belül nem változott sokat (10,1%-ról 11,2%-ra), az endokrin pancreas kutatás aránya 11,9%-kal emelkedett. Az egyes részterületek elemzése után feltételezhetjük, hogy a pankreatológiai kutatások abszolút mennyiségében az elmúlt öt évben megfigyelhető növekedés a pancreas rák alapkutatási tevékenység növekedésének köszönhető.

4. A legnagyobb számú pankreatológiai közlemény az Amerikai Egyesült Államokban, Németországban és Japánban jelent meg. A korábbiakban már említett 6.628 közlemény származott pankreatológiai alap- vagy klinikai kutatásból. A kontinensek közül Európa a közlemények 47,8%-ban vett részt, míg Észak-Amerika a 28,8%-ában, Ázsia és Közel-Kelet a 20,4%-ában, Ausztrália és Óceánia az 1,2%-ában, Dél-Amerika szintén az 1,2%-ában, Afrika pedig a 0,5%-ában. Az országokat tekintve, nem meglepetés, hogy a nagyobb népességgel rendelkező országok voltak előnyben: az Amerikai Egyesült Államok vett részt a legnagyobb számú közleményben (26,8%), ezt követte Németország (10,4%), Japán (10,2%) és Kína (6,4%). Összességében ez a négy ország a pankreatológiai kutatások több, mint 50%-ában részt vett.

A négy alcsoport elemzéséből kiderült, hogy mind a négy kategóriát az Amerikai Egyesült Államok vezette, a második helyeken Németország (E-P és E-PC), Kína (C-P) és Japán (C-PC) szerepelt.

5. Az egy főre jutó pankreatológiai közlemények száma a skandináv országokban a legmagasabb.

A 10 millió főre jutó közlemények számát összehasonlítva a kis országok kerültek előtérbe. Egyértelműen a skandináv országok a legaktívabbak az egy főre jutó pankreatológiai kutatást tekintve. Ebben a paraméterben egy nagy ország sem szerepelt az első öt helyen. A részletes elemzés azt is felfedte, hogy Finnország állt az első helyen az E-P, Svájc az E-PC, Dánia a C-P és Svédország a C-PC részterületen.

6. A regisztrált klinikai kutatások arányát tekintve az Amerikai Egyesült Államok és Hollandia járnak az élen. A legmagasabb minőségű evidencia a regisztrált klinikai vizsgálatokból nyerhető. Sajnos a klinikai vizsgálatoknak mindössze 13,4%-a regisztrált az

1965 és 2015 közötti időszakra vonatkozó elemzésünk szerint. A legnagyobb számú regisztrált pankreatológiai témájú vizsgálattal a legnagyobb országok rendelkeznek. Az egy főre jutó regisztrált klinikai vizsgálatok esetében a holland kutatók járnak az élen, őket Magyarország, Dánia és Svédország követi.

7. A multinacionális, multicentrikus kutatások átlagos hatása a legnagyobb. A részletes elemzés szerint az országok átlagos impakt faktorai (IF) között nincs nagy különbség. A kutatás minősége nem ország függő. Ugyanakkor, a közlemények elemzésekor kiderült, hogy szoros összefüggés található a résztvevő országok száma és a kutatás minősége között. Azoknak a cikkeknek, amelyekben egy ország egy centruma vett részt, 4,652 ($\pm 0,10$) az átlagos IF-a. Egy ország részvétele esetén a hat vagy több centrum már 7,094-re ($\pm 0,37$) emelte az átlag IF-t. Kiemelendő, hogy a multinacionális, multicentrikus vizsgálatok érték el a legmagasabb IF-t, amely 19,278 ($\pm 2,55$) volt vizsgálatunkban.

Diszkusszió

Milyen eredményre jutottunk és mit tehetünk?

Erősségek: Mind a nagy, mind a kisebb országok kiveszik részüket a pankreatológiai kutatásokból. A pankreatológiai irodalom legnagyobb szereplői az Amerikai Egyesült Államok, Németország, Kína, Japán, Olaszország és az Egyesült Királyság, csakúgy, mint más tudományterületeken, például a 'fájdalom' vagy az 'onkológia' esetén. Ugyanezek az országok költenek a legmagasabb összegeket a K+F támogatására is, míg az egy főre jutó pankreatológiai kutatási tevékenység Hollandiában, Finnországban, Svédországban, Dániában és Magyarországon a legmagasabb. A pancreas rák kutatással kapcsolatos közlemények számában pozitív trendet észleltünk, ennek pedig valószínűleg az az oka, hogy az onkológia esetén a legnagyobb a vállalati befektetések aránya, illetve ezen a területen voltak jellemzőek, főként Európában és az Amerikai Egyesült Államokban, az információ terjesztő, és a befektetési döntéseket befolyásoló és támogató akciótervek.

Gyengeségek: Európa 50 országa közül csak 23 vesz részt a kutatási tevékenységben. A közlemények többsége (84,8%) egy ország részvételével születik, ebből egy országos, egy centrumos a vizsgálatok 39,9%-a. Nem meglepő, hogy együttműködés nélkül korlátozottabb az adatgyűjtési lehetőség, kevesebb magas minőségű, multinacionális, multicentrikus megfigyeléses, vagy randomizált kontrollált vizsgálatot szerveznek. Fontos kiemelni, hogy Közép-Kelet Európa, Afrika, Dél-Amerika és Ázsia országainak többsége szembesül a

legnagyobb nehézségekkel, mivel a sokszor alacsony színvonalú infrastruktúra és a források hiánya nemkívánatos partnerré teszi őket. Sőt, rendszerint pályázataikat is visszautasítják. Az európai országok több, mint 50%-a (több, mint 200 millió embert képviselve) alig vesz részt a pankreatológiai kutatásokban.

Lehetőségek: Jelen elemzésünk egyértelműen alátámasztja, hogy multinacionális, multicentrikus együttműködéssel magasabb minőségű kutatás szervezhető, mely nagyobb hatással bír. A minőségi multicentrikus obszervációs és randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok elősegítésére betegregiszterek és biobankok létrehozása lehet megoldás. Szintén fontos, hogy az E-PC kutatások elmúlt néhány évi négyszeres emelkedéséhez hozzájáruló pancreas rák akciótervek sikerét alapul véve hasonló kezdeményezések szülessenek a pancreatitis kutatásával kapcsolatosan is.

Fenyegetések: Ha a pancreatitis kutatása továbbra is csökkenő tendenciát mutat, a folyóiratok kiadói még kevesebb jelentőséget tulajdonítanak a területnek, amely kevesebb minőségi folyóiratban megjelent közleményt, kevesebb forrást, következményként kevesebb aktivitást eredményez, folytatva azt az önmagát erősítő folyamatot, amelyet az elmúlt 50 évben is láttunk és amely azt eredményezte, hogy az akut pancreatitis-nek még mindig nincs specifikus terápiája.

Következtetések

Az orvosbiológiai kutatás-fejlesztésbe legtöbbet investáló országok, mint az Amerikai Egyesült Államok, Japán, Kína és Németország, rendelkeznek a legmagasabb számú tudományos közleménnyel. A jóval kevesebb forrással rendelkező kisebb országok, mint Svédország, Finnország, Dánia vagy Magyarország a K+F tevékenységekbe történő intenzívebb pénzügyi és human erőforrás befektetéssel, valamint nemzetközi együttműködésekkel növelhetik eredményességüket.

A terápiás megoldások számának növelése érdekében sokkal több és magasabb evidenciát szolgáltató akadémiai és egyéb klinikai vizsgálatra lenne szükség a gasztroenterológia területén. A pancreatitis kutatási tevékenység gyors ütemben csökken. Adataink és elemzésünk alapján a pancreatitis, mint kutatási terület háttérbe szorulása tapasztalható, és a kormányoknak, vállalatoknak és non-profit szervezeteknek határozottan ajánlható, hogy sokkal több K+F akadémiai kutatást és nemzetközi együttműködést támogassanak.

LEHETŐSÉGEK A PANKREATOLÓGIAI KUTATÁSOK ELŐSEGÍTÉSÉRE

Bevezetés

Az előzőekben részletezett elemzésünk megmutatta, hogy a gasztroenterológiai kutatásba irányuló vállalati befektetések az elmúlt évtizedben csökkentek, csakúgy, mint a pankreatológiai kutatási tevékenység, különösen a pancreatitis esetén. Az elemzés azt is megerősítette, hogy a multinacionális, multicentrikus vizsgálatok magasabb minőségű bizonyítékot szolgáltatnak és nagyobb hatást érnek el, arányuk a vizsgálatokon belül viszont nagyon alacsony. Következésképpen, van mit tenni a pankreatológiai kutatások mennyiségi és minőségi ösztönzésére. Ebben a fejezetben a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport ezen fejlődésre irányuló első lépéseinek összefoglalása következik.

Célkitűzések

A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport célja klinikai adatok és biológiai minták vizsgálatokhoz való prospektív gyűjtése volt akut pancreatitis (AP), krónikus pancreatitis (CP, chronic pancreatitis) és pancreas rák (PC, pancreatic cancer) diagnózisokban, a kutatás minőségének növelésére centrumok bevonása és az adatbázis és biobank elérhetővé tétele pankreatológiai kutatások számára.

További cél, hogy a tapasztalatokra, eredményekre és a betegregiszterekhez csatlakozott centrumokra építve, a munkacsoport megfigyeléses, majd randomizált kontrollált klinikai vizsgálatokat tervezzen és indítson, a létező bizonyítékon alapuló nemzetközi irányelvek adaptálásával javítsa a pancreas betegek ellátását és elősegítse az orvosok és orvostanhallgatók képését.

Módszerek

Kutatási terv: a kutatási tervnek tartalmaznia kell a kutatás protokollját, a kutatási kérdőívet, a betegtájékoztató és betegbeleegyező nyilatkozatot és a kutatásba bevont intézmények csatlakozási nyilatkozatát.

Etikai engedély: a regiszter kutatási tervét az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának, a biobank működését pedig az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálatnak engedélyeznie kell.

Centrumok bevonása: a regiszter és biobank minden centrum számára nyitott, amely megfelelő minőségű adatot tud szolgáltatni.

Betegek bevonása: a beteget bevonása előtt tájékoztatni kell a kutatás és a biológiai mintavétel céljáról és alá kell írnia a betegbeleegyező nyilatkozatot.

Adatgyűjtés: az adatgyűjtés különböző intézményekben történő kivitelezésére a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport online elektronikus adatfeltöltő rendszert fejlesztett, mely a weboldalaról elérhető. A weboldalon a kutatás űrlapjai, engedélyei is megtalálhatóak.

Klinikai adatok: a gyűjtött információ diagnózisonként különböző és a következő adatokat jelentheti: a bevont beteg anamnézisé, a kockázati tényezőket, etiológiát, tüneteket, a fizikai vizsgálat részleteit, laboratóriumi paramétereket, képalkotó vizsgálatok leleteit, a konzervatív, endoszkópos, sebészeti, onkológiai és szupportív kezelés részleteit és a szövődményeket.

Biológiai minták: a biológiai minták gyűjtése, szállítása, tárolása előre meghatározott protokoll alapján történik.

Adatminőség ellenőrzése: a regiszterben az adatok négylépcsős ellenőrzése biztosítja az adatminőséget (helyi és központi adminisztratív, helyi és központi szakmai ellenőrzés).

Az adatokhoz és mintákhoz való hozzáférés: az adatokhoz, mintákhoz hozzájáruló és együttműködő partnerek hozzáférhetnek az adatokhoz, mintákhoz egy előzetesen benyújtott és a munkacsoport által jóváhagyott kutatási tervet követően. Az adatok és minták felhasználása díjmentes és kizárólag tudományos célból történhet.

Publikációk: bármilyen a regiszter adatain alapuló eredmény a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport jóváhagyásával publikálható.

Eredmények

1. A Pancreas Regiszter létrehozása. A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport 2011-ben alakult azzal a céllal, hogy országos, majd nemzetközi együttműködést építsen a centrumok között a pankreatológiai kutatások elősegítésére.

Az Országos Pancreas Regiszter 2012-ben indult, miután a szükséges etikai engedélyek rendelkezésre álltak. A regiszter keretein belül klinikai adatok és biológiai minták gyűjtése kezdődött. További magyar centrumok bevonása érdekében szükség volt az intézmények felkeresésére és a betegbevonás és adatfeltöltés módjáról képzések tartására. A munkacsoport létrehozott egy weboldalt, melynek része volt a regiszterbe történő közvetlen adatfeltöltést lehetővé tevő elektronikus adatfeltöltő rendszer. A regiszter első magyar centruma a Szegedi Tudományegyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikája volt, hamarosan az intézmények száma

gyorsuló ütemben bővülni kezdett, 2014-re már 26 magyar centrum közel 1200 betegének adata került be a regiszterbe. 2014-től nemzetközi centrumokkal is bővült az együttműködés. 2016-ban már 4 ország 39 centruma vett részt az általános hosszú távú AP, CP és PC regiszterekben és 23 ország 33 intézménye a klinikai vizsgálatokban. A csatlakozott intézmények száma akkor 99 volt, számos közülük még az etikai engedélyeztetést bonyolította.

2. A regiszter adatain és a biológiai minták vizsgálatán alapuló elemzések.

A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport Pancreas Regiszterének adatait elemezve számos genetikai és három kohort vizsgálat készült, mindegyik megjelent nemzetközi folyóiratban. Közülük néhány összefoglalója következik az alábbiakban.

Pancreas rák. Multicentrikus, prospektív adatgyűjtés és elemzés, Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport. (Pancreatic cancer. Multicenter Prospective Data Collection and Analysis by the Hungarian Pancreatic Study Group.)

354 pancreas rák diagnózisú beteg adata került be a regiszterbe 14 magyar centrumból 2012 szeptembere és 2014 márciusa között. Ez a magyar vizsgálat hasznos információval szolgált a demográfiai részletekről, az anamnézisben előforduló visszatérő AP és CP gyakoriságáról, a tumor szövettani típusáról, az obstrukció endoszkópos kezelésének részleteiről és az átlagos túlélést függetlenül befolyásoló tényezőkről.

600 akut pancreatitis eset prospektív, országos, multicentrikus klinikai adata (Prospective, Multicentre, Nationwide Clinical Data from 600 cases of Acute Pancreatitis.)

600 AP beteg prospektív bevonása történt meg 17 magyar centrumból 2013 január és 2015 január között. A 600 AP eset elemzése rávilágított a súlyosságot és mortalitást meghatározó tényezőkre és ezek összefüggéseire, valamint alátámasztotta a bizonyítékon alapuló irányelvek betartásának fontosságát.

Krónikus pancreatitis. Multicentrikus, prospektív adatgyűjtés és elemzés, Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport (Chronic Pancreatitis. Multicenter Prospective Data Collection and Analysis by the Hungarian Pancreatic Study Group.)

14 magyar centrumból 229 beteg adata került a regiszterbe 2012 és 2014 között. Ez az első országos prospektív adatgyűjtés hasznos információval szolgált a betegség kezelésének javításához. Meg kell viszont jegyezni, hogy a diagnózis részleteinek és körülményeinek megismeréséhez, valamint a krónikus betegség követéséhez pontosabb és részletesebb adatgyűjtés szükséges.

A humán kimotripszin-szerű 3A és 3B elasztáz (*CELA3A* és *CELA3B*) genetikai elemzése a proelasztázok és prokarboxipeptidázok közötti komplexképződés vizsgálatára krónikus pancreatitis-ben (Genetic Analysis of Human Chymotrypsin-Like Elastases 3A and 3B (*CELA3A* and *CELA3B*) to Assess the Role of Complex Formation between Proelastases and Procarboxypeptidases in Chronic Pancreatitis.) Ezt a genetikai vizsgálatot 225 egymással rokoni kapcsolatban nem lévő krónikus pancreatitis diagnózisú beteg (közülük 120 alkoholos és 105 idiopátiás krónikus pancreatitis) és 300 nem pancreas beteg kontroll bevonásával végezték. A vizsgálatban résztvevők adatai és vérmintái 2012 és 2016 között 11 magyar centrumból kerültek a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport regiszterébe, illetve biobankjába.

A vizsgálat bebizonyította, hogy a humán *CELA3A* és *CELA3B* génben található 241-es aminosav pozíciót befolyásoló variánsok nincsenek összefüggésben a krónikus pancreatitis kialakulásával, így a humán proelasztázok és prokarboxipeptidázok közötti komplexképződés változásai nem növelik a krónikus pancreatitis kockázatát. Az a megfigyelés, hogy a *CELA3B* génben található c.643-7G>T intronikus variáns szignifikánsan alulreprezentált volt alkoholos krónikus pancreatitis betegek esetén valószínűsíti a variáns védő szerepét.

3. Multinacionális együttműködés. 2014 novemberében a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport a 9. Alkoholos Máj és Pancreas Betegségek Nemzetközi Szimpóziummal közösen rendezte 3. éves konferenciáját. Ez az esemény kiváló alkalmat teremtett nemzetközi centrumok bevonására, ekkor alakult meg a Közép- és Kelet-Európai Hasnyálmirigy Munkacsoport. Az Országos Pancreas Regiszter így nemzetközivé vált, csakúgy, mint a munkacsoport által kezdeményezett multicentrikus obszervációs klinikai vizsgálatok.

4. Obszervációs klinikai vizsgálatok tervezése és indítása. A munkacsoport négy obszervációs multicentrikus klinikai vizsgálatot kezdeményezett: 1) EASY: könnyen elérhető súlyossági index az akut pancreatitis lefolyásának korai és egyszerű, a felvételt követő 6-12 órán belüli megbecsülésére, 2) PINEAPPLE: a cél egy gyors és egyszerű klinikai pontrendszer kidolgozása, amelynek segítségével megítélhetővé válik egy adott hasfájás miatt vizsgált betegnél a pancreas enzimek levételének illetve a hasi UH vizsgálat elvégzésének szükségessége, 3) APPLE: a gyermekkori pancreatitis lefolyásának megértésére és genetikai hátterének feltérképezésére és 4) PREPAST: a preventív pancreas stent szerepének vizsgálatára akut biliáris pancreatitis kezdeti szakaszában, a szövődmények és a kimenetel

összehasonlítására a hagyományos ERCP technikákkal. 23 ország 33 nemzetközi centruma már aktívan hozzájárul a vizsgálatok adatgyűjtéséhez és további 30 centrum fejezte ki csatlakozási szándékát, közülük számos centrum az etikai engedélyeztetés folyamatában van.

5. Bizonyítékon alapuló (EBM) irányelvek adaptálása. 2014-ben a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport kezdeményezte az akut, krónikus, autoimmun, gyermekkori pancreatitis és a pancreas rák magyar nyelvű, bizonyítékon alapuló kezelési irányelveinek létrehozását. A munkacsoport által felkért előkészítő és véleményező testület kiegészítette, ahol szükséges volt, módosította a magyar nyelvre fordított nemzetközi irányelveket. 2014 szeptemberében konszenzus találkozó keretében a jelenlévő szakértők megvitatták és elfogadták az irányelveket.

6. Orvosok és hallgatók képzése. A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport elkötelezett a pancreas betegek életének javításában, ezért fontosnak tartja a bizonyítékon alapuló irányelvek terjesztését. Ennek érdekében a magyar nyelvű irányelvek könyv formátumban is megjelentek, amely konferenciákon közvetlenül, vagy a munkacsoporttól megrendeléssel elérhető. Mivel az irányelvek betartása a betegség szempontjából különösen fontos, a munkacsoport képzéseket és előadásokat szervez konferenciákon és egyetemeken.

Következtetések

A pankreatológiai kutatások területén jelenleg észlelhető korlátokat nemzetközi együttműködésekkel lehet csökkenteni, melyek több és magasabb minőségű multicentrikus obszervációs és randomizált kontrollált vizsgálatot, az adott országok nyelvén elérhető bizonyítékon alapuló kezelési irányelveket, a képzés által nagyobb hajlandóságot az irányelvek betartására, nagyobb hatást a kutatásfinanszírozási döntésekre és így minőségi kutatást eredményeznek. Mindezen célok eléréséhez elengedhetetlen az átláthatóság, bizalom, nemzetközi láthatóság és a csapatmunka. A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport vállalja az együttműködésekhez szükséges koordinációs és adminisztratív feladatokat és nyitott a kutatási kezdeményezésekre és ötletekre.

Új eredmények

Kutatási trendek vizsgálata a gasztroenterológiában

1. Az 1965 és 2015 között a pankreatológiai kutatások területén tapasztalt érdeklődés csökkenés együtt járt az alsó GI traktust érintő kutatások növekedésével, feltételezhetően a gyulladásos bélbetegségek (IBD) és az irritábilis bél syndroma (IBS) kutatás növekedésének köszönhetően.
2. A pancreas rákkal kapcsolatos kutatások aránya enyhén nőtt más gasztrointesztinális rákokhoz viszonyítva.
3. A pancreas betegségek közül (pancreatitis, pancreas rák, diabetes) a pancreatitis kutatások relatív aránya 18,1%-ról 5%-ra csökkent.
4. A legnagyobb számú pankreatológiai közlemény az Amerikai Egyesült Államokban, Németországban és Japánban jelent meg és ez párhuzamban áll a K+F befektetések arányával, kivéve Kínát, ahol a befektetés mértéke az elmúlt néhány évben nőtt meg jelentősen.
5. Az egy főre jutó pankreatológiai közlemények száma a skandináv országokban a legmagasabb és ez valószínűleg a K+F tevékenységekbe irányuló intenzívebb pénzügyi és humán erőforrás befektetéseiknek köszönhető.
6. A multicentrikus és multinacionális klinikai vizsgálatok érik el a legnagyobb hatást a pankreatológiai kutatások területén.

Pankreatológiai kutatások elősegítése

1. A Pancreas Regiszter fejlesztése az adatgyűjtés, dokumentáció, elektronikus felület, centrumok bevonása, adatellenőrzés és elemzés területén.
2. Részvétel a Pancreas Regiszter adatain alapuló elemzésekben, publikált közleményekben.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném kifejezni különleges köszönetemet és rendkívüli hálámat mentoromnak és témavezetőmnek, **Prof. Dr. Hegyi Péternek**, aki elhitette velem, hogy értékes eredményekre vagyok képes, folyamatos és mindig elérhető tudományos és módszertani útmutatást nyújtott, és biztosította a kutatás és eredmények jelentős pénzügyi és humán erőforrás hátterét.

Köszönettel tartozom másik témavezetőmnek, **Dr. Vincze Áronnak**, aki értékes tanácsaival és megjegyzéseivel segítette a disszertációm elkészültét.

Nagyra értékelem és köszönöm **Prof. Dr. Ábrahám Györgynek**, a Szegedi Tudományegyetem I. sz. Belgyógyászati Klinika vezetőjének, hogy lehetővé tette, hogy az intézményében dolgozzak.

Ezt a munkát nem lehetett volna véghezvinni a **Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport** és a **Pancreas Laboratórium** tagjainak támogatása és aktív részvétele nélkül, kiemelve különösen a következő kollégákat (abc sorrendben): **Bába Márta, Dr. Balázs Anita, Bálint Emese Réka, Balla Zsolt, Darvasi Erika, Dr. Demcsák Alexandra, Fanczal Júlia, Farkas Nelli, Fritz Rea, Fuksz Zoltánné Erzsébet, Dr. Gódi Szilárd, Dr. Halász Adrienn, Harth Krisztina, Dr. Ignáth Imre, Dr. Illés Dóra, Dr. Izbéki Ferenc, Dr. Katona Máté, Kocsisné Halas Ágnes, Koncz Balázs, Dr. Kui Balázs, Dr. Laczkó Dorottya, Dr. Lakatos Gábor, Madácsy Tamara, Magyarne Pálfi Edit, Dr. Maléth József, Dr. Márta Katalin, Miklósné Árva Zsuzsa, Dr. Molnár Tímea, Dr. Mosztbacher Dóra, Dr. Németh Balázs, Dr. Pallagi Petra, Dr. Pár Gabriella, Dr. Párniczky Andrea, Dr. Pécsi Dániel, Pritz Tünde, Dr. Rakonczay Zoltán, Répásy Zsuzsanna, Dr. Szabó Anikó Nóra, Dr. Szücs Ákos, Tóth Emese, Dr. Varjú Péter, Dr. Venglovecz Viktória és a **Pancreas Regiszter** minden résztvevője. Nagyon köszönöm támogatásukat.**

Végül, de nem utolsó sorban különösen hálás vagyok férjemnek, **Madarász Lászlónak**, aki tanácsaival inspirált és segített, és lehetővé tette, hogy a kutatással és a disszertáció írásával foglalkozzam, gyakran átvállalva három gyermekünkkel és a családdal kapcsolatos teendőket saját felelősségteljes munkája mellett. Három gyermekünknek, **Madarász Rékának, Ákosnak** és **Attilának** is köszönöm türelmüket és segítségüket, különösen azért, mert Réka és Ákos idén készülnek érettségi és egyetemi felvételi vizsgáikra.

PÁLYÁZATI TÁMOGATÁS

A kutatást és a munkát az MTA-SZTE Lendület Gasztroenterológiai Multidiszciplináris Kutatócsoport (960152, Dr. Hegyi Péter), a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (K116634, Dr. Hegyi Péter) és a Gazdaságfejlesztési és Innovációs Operatív Program (GINOP-2.3.2-15, Pécsi Tudományegyetem) támogatta.